



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Relação entre o Helicobacter Pylori e o refluxo gastroesofágico: perspectiva em ORL**

Catarina Câmara

---

**ABRIL'2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Relação entre o Helicobacter Pylori e o refluxo gastroesofágico: perspectiva em ORL**

Catarina Câmara

**Orientado por:**

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

---

**ABRIL'2017**

## **Abstract**

*Helicobacter pylori* was the first recognized bacterial carcinogen and is one of the most successful human pathogens, as over half of the world's population is colonized with this gram-negative bacterium. Unless treated, colonization usually persists lifelong. *H. pylori* infection represents a key factor in the etiology of various gastrointestinal diseases, ranging from gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma, chronic active gastritis without clinical symptoms to peptic ulceration and gastric adenocarcinoma.

Most recently, the association of *H. pylori* with extra esophageal gastroesophagic reflux disease (GERD) manifestations has been suggested. These include hoarseness, chronic cough, globus pharyngeus, throat pain, dysphagia and frequent throat clearing. Studies have shown that the ear, nose and throat (ENT) manifestations of GERD and its association with *H. pylori* are more common than we thought.

O *Helicobacter pylori* foi o primeiro carcinógeno bacteriano a ser reconhecido e é um dos patógenos colonizador do homem melhor sucedidos, com uma prevalência de colonização de cerca de 50% a nível mundial. Se não tratado, a colonização persiste normalmente até ao final da vida. A infecção por *H. pylori* representa um factor chave na etiologia de várias doenças gastrointestinais, desde linfoma MALT, gastrite crónica activa sem sintomas clínicos a úlcera péptica e adenocarcinoma gástrico.

Recentemente, a associação do *H. pylori* com as manifestações extra esofágicas da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) foi sugerida. Estas incluem rouquidão, tosse crónica, globus pharyngeus, odinofagia, disfagia e “throat clearing”. Estudos demonstram que as manifestações otorrinolaringológicas da DRGE e a sua associação com *H. pylori* são mais comuns do que se pensava inicialmente.

Key words: GERD, *Helicobacter pylori*, hoarseness, throat pain, VFMLs

Palavras chave: DRGE, *Helicobacter pylori*, rouquidão, odinofagia, LMCVs

**O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.**

## Índice

Introdução.....	5
Helicobacter pylori.....	5
Diagnóstico.....	6
Tratamento.....	8
Doença de refluxo gastroesofágico.....	8
Tratamento.....	11
DRGE e H. pylori.....	12
Manifestações extraesofágicas de DRGE.....	15
Conclusão.....	17
Referências bibliográficas.....	18

## **Introdução**

A relação entre o *Helicobacter pylori* e a doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) tem sido alvo de debate nas últimas décadas. Vários estudos mostram não haver relação entre a presença de infecção *H. pylori* e os sintomas DRGE. Para além disso foi também estudada a relação entre a erradicação do *H. pylori* e a DRGE, que mostrou não haver associação entre a erradicação eficaz e a severidade da DRGE e das suas complicações. Apesar disso, os estudos feitos sobre este assunto mostram uma grande heterogeneidade tanto em aspectos metodológicos, viés de selecção e caracterização do estudo populacional. Mais recentemente, a relação entre o *Helicobacter pylori* e as manifestações extraesofágicas da DRGE foi estudada. Pensa-se que cerca de 10% de todos os doentes otorrinolaringológicos e cerca de 50% dos doentes com queixas vocais têm um sintoma comum: o refluxo laríngeo-faríngeo. Este poderá ter alguma associação com *H. pylori*, pelo que se torna importante para o diagnóstico e tratamento destas patologias. Este artigo pretende rever a literatura existente sobre a doença de refluxo gastroesofágico, infecção por *Helicobacter pylori*, a relação entre as duas e a relação com as manifestações extraesofágicas da DRGE.

## **Helicobacter pylori**

Identificado originalmente por Marshall and Warren em 1984<sup>(29)</sup>, *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) foi descrito ao início como um microorganismo semelhante ao *Campylobacter*. De facto, trata-se de uma bactéria Gram negativa espiralada e flagelada, com entre quatro a seis flagelos. É obrigatoriamente microaerofílica, urease, catalase e oxidase positiva. Apesar de susceptível ao ácido gástrico, é protegida dos efeitos nocivos do mesmo pela sua motilidade e capacidade de converter ureia em amónio pela enzima urease, o que torna o ambiente que a rodeia básico.<sup>(3)</sup> A infecção por *Helicobacter pylori* ocorre com menos frequência em países desenvolvidos e em crianças, e com maior frequência em adultos de países em desenvolvimento.<sup>(14)</sup> A sua prevalência varia entre diferentes regiões e diferentes níveis socioeconómicos do mesmo país.<sup>(3)</sup> No entanto, cerca de 80% dos infectados permanecem assintomáticos.<sup>(14)</sup> O modo exacto de transmissão não é completamente compreendido mas possíveis vias de transmissão são fecal-oral, oral-oral, gastro-oral (refluxo e vómito) e iatrogénica (endoscópios não ou mal desinfectados).<sup>(30)</sup>

Muitos doentes com infecção por *H. pylori* não se apercebem das alterações fisiopatológicas inflamatórias da mesma pela falta de sintomas clínicos. Esta resposta inflamatória é caracterizada por um influxo de neutrófilos, células mononucleares e T-helper-1 (Th1), cuja função primária é a resolução de infecções intracelulares. No entanto, *H. pylori*, por não ser um organismo intracelular, não chega a infectar as células e assim, a resposta Th1, que leva ao dano epitelial, não é eficaz na erradicação desta bactéria. A presença prolongada de *H. pylori* no tracto gastrointestinal leva a uma resposta proinflamatória associada ao dano celular, com a produção contínua de espécies reactivas de oxigénio e possíveis danos do DNA, induzindo mutações que se pensam ser responsáveis pela activação de processos cancerígenos.<sup>(25)</sup> Factores de virulência bacterianos, como a citotoxina vacuolizante VacA e o gene associado à citotoxina CagA, facilitam a colonização da mucosa gástrica e parecem ter um papel modulador no sistema imunitário do hospedeiro.

A relação entre o *H. pylori* e patologias como gastrite, úlcera péptica, carcinoma gástrico e lymphoma MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) foi demonstrada em vários estudos.<sup>(23,26,29)</sup>

## **Diagnóstico**

Localizado primariamente na mucosa gástrica, vários estudos mostraram a presença de *H. pylori* nos seios perinasais, amígdalas, adenoides, mucosa do ouvido médio, dentes e saliva.<sup>(34,35)</sup> No entanto, em muitos outros estudos, *Helicobacter pylori* não foi encontrado nestas mesmas localizações, sugerindo que estes tecidos são apenas locais temporários de colonização.<sup>(3,36)</sup>

Actualmente estão disponíveis vários testes invasivos e não invasivos para o diagnóstico da presença de *Helicobacter pylori* no tecido (tabela 1). Dentro dos testes não invasivos, destaca-se o teste respiratório com ureia marcada (UBT), serologias e coprocultura, e nos invasivos biópsia com análise histológica e microbiológica, teste rápido de urease e polymerase chain reaction (PCR), cuja sensibilidade e especificidade variam.<sup>(3)</sup>

Tabela 1 - Testes de diagnóstico do *H. pylori*. (de acordo com Kusters, J. G., Van Vliet, A. H. M., & Kuipers, E. J. (2006)).

TABLE 2. Diagnosis of *H. pylori* infection

Diagnostic method	Sensitivity and specificity <sup>a</sup>	Typical application	Remarks
Invasive methods			
Histology	>95%	“Gold standard” in routine hospital diagnostics	Requires expert pathologist; also provides histological data on inflammation and atrophy
Culture biopsy	>95%	Alternative gold standard	Allows for testing of antimicrobial sensitivity; requires specific microbiological expertise
Rapid urease (CLO) test	>90%	Cost-effective and rapid test	Requires an additional test for confirmation of <i>H. pylori</i> infection
Noninvasive methods			
Urea breath test	>95%	Alternative gold standard	Very useful, reliable test to evaluate success of eradication treatment of <i>H. pylori</i> ; limited availability due to requirement of expensive equipment
Fecal antigen test	>90%	Not widely used yet	Simple test but may not be reliable for evaluation of success of eradication treatment of <i>H. pylori</i>
Serology	80–90%	Mainly used for epidemiological studies	Insufficient reliability for routine screening; cannot prove ongoing infection due to immunological memory

<sup>a</sup> Global range, depending on regional variations and subjects.

Existem vários factores que podem alterar a fiabilidade de um teste diagnóstico para *H. pylori* (tabela 2). Como tal, devem ter considerados os seguintes factores: atrofia extensa, metaplasia Barrett de longa extensão, linfoma MALT e o uso de antibióticos, inibidores da bomba de protões (IBPs) e antagonistas H<sub>2</sub>.<sup>(21)</sup>

Tabela 2 – Factores que podem reduzir a fiabilidade do diagnóstico *H. pylori*. (de acordo com Calvet, X. (2015)).

<b>Table 1 Factors that may reduce <i>H. pylori</i> reliability</b>		
<b>Factor</b>	<b>Potential Mechanisms</b>	<b>Effect</b>
Extensive atrophy	Low acid secretion, diffuse mucosal damage, overgrowth of urease-positive bacteria	Decreased sensitivity Decreased specificity?
Extensive intestinal metaplasia	Low acid secretion, overgrowth of urease-positive bacteria	Decreased sensitivity Decreased specificity?
MALT lymphoma	Diffuse mucosal damage	Decreased sensitivity
Use of antibiotics	Direct antibacterial effect, low density of infection	Decreased sensitivity
Use of PPI	Decreased acid secretion, low density of infection, direct antibacterial effect?	Decreased sensitivity
Use of histamine 2 receptor antagonists	Decreased acid secretion, low density of infection	Decreased sensitivity

## Tratamento

Apesar do *Helicobacter pylori* ser sensível a um largo espectro de antibióticos in vitro, a maioria destes falha como monoterapia in vivo. Em pacientes infectados, o antibiótico que provou ser mais eficaz em regime de monoterapia é a Claritromicina, com taxas de erradicação documentadas de cerca de 40% quando administrada duas vezes ao dia durante 10-14 dias.<sup>(24)</sup> Apesar disso, a resistência do *H. pylori* à Claritromicina tem vindo a aumentar, o que torna a utilização da mesma em regime de monoterapia menos eficaz. A abordagem recomendada actualmente é a terapêutica tripla, com um inibidor da bomba de prótons e dois antibióticos, com a duração de 14 dias. Esta pode ser feita com várias combinações (tabela 3).<sup>(6)</sup> Como alternativa, a terapêutica sequencial também provou ser extremamente eficaz, com taxas de cerca de 90%.<sup>(38)</sup>

Tabela 3 – Regimes terapêuticos para primeira e segunda linha de erradicação do *H. pylori* em Itália (de acordo com Zagari, R.M., Romano, M. Ojetti, V., Stockbrugger, R., Gullini, S., Annibale, B., ... Caselli, M. (2015))

<b>Table 2</b> Treatment regimens recommended for first- and second-line therapy of <i>Helicobacter pylori</i> infection in Italy.		
Therapeutic regimen	Duration	Drugs and doses
<b>First-line therapy</b>		
Clarithromycin-containing triple therapy	14 days	- PPI, standard dose twice a day - Clarithromycin, 500 mg twice a day - Amoxicillin, 1000 mg twice a day, or - Metronidazole or tinidazole, 500 mg twice a day
Sequential therapy	10 days: First 5 days Followed by 5 days	- PPI, standard dose twice a day - Amoxicillin, 1000 mg twice a day, - PPI, standard dose twice a day - Clarithromycin, 500 mg twice a day - Metronidazole or tinidazole, 500 mg twice a day
Concomitant therapy (non-bismuth quadruple)	10 days	- PPI, standard dose twice a day - Clarithromycin, 500 mg twice a day - Amoxicillin, 1000 mg twice a day - Metronidazole or tinidazole, 500 mg twice a day
<b>Second-line therapy</b>		
Levofloxacin-containing triple therapy	10 days	- PPI, standard dose twice a day - Levofloxacin, 500 mg once a day or 250 mg twice a day - Amoxicillin, 1000 mg twice a day
Bismuth-containing quadruple therapy (when bismuth is available)	7–14 days	- PPI, standard dose twice a day - Bismuth salts, four times a day - Tetracycline, 500 mg three times a day - Metronidazole, 500 mg three times a day

PPI, proton pump inhibitor.

## Doença de refluxo gastroesofágico (DRGE)

Trata-se de uma patologia comum nos países ocidentais, com um impacto significativo na qualidade de vida e custos para a saúde. Existem vários factores associados à DRGE e responsáveis pelos sintomas como pirose, nomeadamente



obesidade, baixo estatuto socioeconómico, baixo nível educacional, fármacos, factores genéticos, tabagismo, bebidas alcoólicas e vários alimentos (figura 1).

<b>Box 1</b> <b>Foods that are commonly associated with heartburn</b>
Alcohol, particularly red wine
Black pepper
Garlic
Raw onions
Spicy foods
Chocolate
Citrus fruits
Coffee
Tea
Soda
Peppermint
Tomatoes
<i>Data from Kahrilas PJ, Shaheen NJ, Vaezi MF, et al. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology 2008;135:1383–91; and Vaezi MF. The Esophagus: Anatomy, Physiology, and Diseases. In: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, et al., editors. Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. 5th edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2010. p. 953–80.</i>

Figura 1 – Alimentos normalmente associados a pirose. (de acordo com Calvet, X. (2015)).

Apesar de comum, com uma prevalência de cerca de 15% dos adultos a nível mundial<sup>(37)</sup>, a fisiopatologia da DRGE ainda não é completamente compreendida.<sup>(1)</sup> Ao contrário da inflamação intestinal, no qual o papel da mucosa se encontra bem estabelecido, no caso do esófago tal não se verifica. Só recentemente é que foi sugerido que o mecanismo responsável pela lesão esofágica não é a acção directa do refluxo de suco gástrico, mas sim o estímulo provocado ao nível células epiteliais do esófago na secreção de quimiocinas que atraem e activam células imunitárias e por sua vez danificam o epitélio escamoso esofágico.<sup>(1)</sup> Pensa-se que os sintomas e complicações resultam de um mecanismo multifactorial, onde o ácido gástrico e a pepsina são factores importantes. Defeitos da barreira anti-refluxo promovem o contacto prolongado da mucosa esofágica com material ácido e parecem ser responsáveis pela lesão macroscópica do epitélio escamoso esofágico.<sup>(8,20)</sup>

Receptores sensíveis ao ácido presentes nas terminações nervosas podem desempenhar um papel importante na nocicepção e sensibilidade esofágica, como sugerido em estudos de modelos animais sobre a exposição crónica ao ácido. Citocinas e quimiocinas específicas (tabela 4) parecem determinar os vários fenótipos esofágicos de DRGE podendo explicar o aparecimento de esofagite nestes doentes.<sup>(8)</sup> A mucosa esofágica de pacientes com DRGE produz quantidades significativamente maiores de citocinas do que a de indivíduos saudáveis. Estes mediadores inflamatórios activam o recrutamento e migração de células imunitárias e podem estar envolvidos na fisiopatologia da DRGE.<sup>(1)</sup> Apesar disso, a relação entre a inflamação esofágica e a hipersensibilidade não é clara. De facto, a maior parte dos doentes com DRGE (até 70%) não chegam a desenvolver lesões esofágicas erosivas, uma variante chamada doença de refluxo não erosiva.<sup>(8)</sup>

IL-8, uma das mais importantes interleucinas que atraem neutrófilos, encontra-se sobreexpressa na mucosa de pacientes com DRGE. Níveis aumentados de IL-8 correlacionam-se com o grau de severidade histológica e endoscópica da doença. Para além disso, os valores de IL-8 diminuem após administração de IBP's e cirurgia anti-refluxo, indicando um possível papel desta quimiocina na lesão da mucosa esofágica. A produção de IL-8 e PAF (platelet activating factor) pela mucosa esofágica é induzida pela presença de ácido gástrico e promove a migração de leucócitos do sangue periférico. PAF também induz a produção de peróxido de hidrogénio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) pelos leucócitos.

Tabela 4 – Citocinas e quimiocinas envolvidas na fisiopatologia da DRGE. (de acordo com Altomare, A., Guarino, M.P.L., Cocca, S., Emerenziani, S., & Cicala, M. (2013)).

Table 1 Cytokines and Chemokines involved in the pathophysiology of gastroesophageal reflux disease		
Patients	Cytokines	Chemokines
GERD	IL-6 <sup>[8,23]</sup> , and IL-8 <sup>[8-11,23,25,29]</sup> , IL-1β <sup>[23,28,32,38]</sup> , INF-γ <sup>[8]</sup> , TNF-α <sup>[20,38]</sup>	
ERD	IL-6 <sup>[32,37]</sup> , IL-8 <sup>[8-11,25,28]</sup> , IL-1β <sup>[28,32,37,38]</sup>	PAF <sup>[11,36,37]</sup> , MCP-1 <sup>[9-11,36,38]</sup> , RANTES <sup>[9,36]</sup> , MIP1-α <sup>[11,36,38]</sup> , Eotaxin-1, Eotaxin-2 and Eotaxin-3 <sup>[11,36]</sup> , CINC-2α <sup>[38]</sup> , and ICAM-1 <sup>[38]</sup>
NERD	IL-8 <sup>[10,25,28]</sup> , IL-1β <sup>[28]</sup>	
Barrett's esophagus	IL-8 <sup>[8]</sup> , IL-4 <sup>[8]</sup> , TNF-α <sup>[34]</sup> , IL-6 <sup>[34]</sup> , IL-8 <sup>[35]</sup>	

GERD: Gastroesophageal reflux disease; ERD: Erosive reflux disease; NERD: Non-erosive reflux disease; IL-6: Interleukin-6; IL-8: Interleukin-8; IL-1β: Interleukin-1β; INF-γ: Interferon-gamma; TNF-α: Tumor necrosis factor-α; PAF: Platelet-activating factor; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein; MIP-1α: Macrophage inflammatory protein-1α; CINC-2α: Cytokine-induced neutrophil chemoattractant-2α; ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1; RANTES: Regulated upon activation normal T cell expressed and presumably secreted.

Clinicamente, os sintomas clássicos de DRGE são a pirose e regurgitação. Menos frequentemente, pode aparesentar-se com disfagia e dor torácica. Manifestações extraesofágicas incluem tosse crónica, laringite, faringite, asma, bronquite crónica,

erosões dentárias, fibrose pulmonar, sinusite crónica, apneia do sono e pneumonia de aspiração.<sup>(37)</sup>

O espectro de lesão esofágica da DRGE inclui esofagite, metaplasia de Barrett e adenocarcinoma esofágico, por ordem de prevalência. O risco de desenvolver adenocarcinoma esofágico em doentes com esófago de Barrett não displásico é cerca de 0.1% a 0.3% por ano, mas o sexo masculino e a presença de metaplasia de Barrett numa zona extensa aumentam este risco. Os exames complementares de diagnóstico num doente com suspeita de metaplasia de Barrett devem começar com uma endoscopia digestiva alta (esofagogastroduodenoscopia) com biópsia. A confirmação faz-se com achado de epitélio colunar na porção distal do esófago com a presença de células caliciformes (metaplasia intestinal). A extensão das alterações histológicas acima da junção gastroesofágica distingue metaplasia de Barrett de curto segmento (<3cm) ou de longo segmento (>3cm).<sup>(33)</sup> Para prevenir a progressão de esofagite de refluxo para metaplasia de Barrett, as três principais causas de DRGE (disfunção da motilidade esofágica, enfraquecimento do esfíncter esofágico inferior e comprometimento do esvaziamento gástrico) devem ser avaliadas e tratadas se presentes. A taxa de progressão para adenocarcinoma esofágico é de cerca de 6% em casos de evidência de displasia de alto grau.<sup>(4)</sup> A esofagectomia é considerado o gold standard em casos de displasia de alto grau. No entanto, devido à sua elevada morbilidade, a recessão endoscópica com ablação tem sido a abordagem preferida para a erradicação de displasia.<sup>(37)</sup> A cirurgia anti-refluxo comprovou ser igualmente eficaz no estudo LOTUS. Em doentes com displasia de baixo grau, a vigilância endoscópica com intervalos de 6-12 meses está recomendada.<sup>(4)</sup>

## **Tratamento DRGE**

O objectivo do tratamento da DRGE é atenuar os sintomas e diminuir a lesão da mucosa esofágica. Actualmente estão disponíveis quatro opções: (1) mudanças no estilo de vida, (2) terapêutica médica, (3) intervenção endoscópica e (4) cirurgia.<sup>(10)</sup>

Estilo de vida: aconselhar elevação da cabeceira da cama e evitar refeições tardias, especialmente se os sintomas são mais graves nessa altura. Evitar: álcool, tabaco, chocolate, café e bebidas gaseificadas. A perda de peso é uma medida essencial

e vários estudos comprovam que a diminuição do IMC diminui não só a frequência como a gravidade dos sintomas da DRGE.<sup>(10)</sup>

A terapêutica médica é considerada gold standard no tratamento da DRGE, pelo que é recomendado iniciar terapêutica desde o momento do diagnóstico. Apesar das várias opções disponíveis no mercado, a terapêutica que se provou mais eficaz foi a com inibidores da bomba de prótons, pelo que é a primeira linha para o tratamento da DRGE sintomática.<sup>(37)</sup>

### **DRGE e H. pylori**

A ligação entre o *Helicobacter pylori* e a DRGE é um assunto controverso. Ao longo dos anos, a doença de refluxo gastroesofágico tem sido considerada independente da colonização por *Helicobacter pylori*, podendo ocorrer com a mesma frequência e gravidade em doentes com infecção *H. pylori* ou indivíduos saudáveis. Esta ideia foi baseada em estudos clínicos transversais que sugeriram que a prevalência de *H. pylori* em doentes com DRGE era semelhante à dos controlos. No entanto, ensaios clínicos posteriores sugeriram um papel protector do *H. pylori* no desenvolvimento da DRGE e como tal, considerando a infecção por *H. pylori* um benefício para os portadores.<sup>(5)</sup> Este conceito advém de estudos observacionais com baixa prevalência de *H. pylori*, particularmente das estirpes mais virulentas, em doentes com DRGE. Prevalências geográficas inversas de *H. pylori* e DRGE e respectivas complicações, o potencial agravamento da DRGE pós-erradicação de *H. pylori* <sup>(2,5,7)</sup>, e o facto da gastrite induzida pelo *H. pylori* levar à diminuição da secreção ácida apoiam esta hipótese.<sup>(12,22,24,25,31)</sup> A base fisiopatológica desta premissa baseia-se na acção inflamatória do *H. pylori* no corpo gástrico, com efeito de supressão da secreção ácida, o que previne o desenvolvimento de DRGE. Assim, a terapêutica de erradicação do *H. pylori* só deve ser iniciada quando existe uma indicação clara para diagnóstico e tratamento.

Com o passar dos anos, um grande número de estudos prospectivos e meta-análises analisaram a questão da erradicação do *H. pylori* e DRGE. Em 2012, uma meta-análise de 10 ensaios randomizados mostrou que a terapêutica de erradicação não estava associada com a incidência de sintomas de refluxo ou esofagite de refluxo. Outras meta-análises não encontraram efeitos da erradicação terapêutica eficaz nos

sintomas de DRGE ou esofagite erosiva. Para além disso, a terapêutica de erradicação não agravou ou sintomas já existentes.

Nos últimos anos, muitos estudos suportam a ideia de que o *Helicobacter pylori* (HP) pode ter um papel protector contra a doença de refluxo gastroesofágico, possivelmente pela sua acção na redução da secreção de ácido gástrico. Várias meta-análises mostraram uma prevalência significativamente menor de *H. pylori* em doentes com DRGE<sup>(32)</sup>, incluindo os doentes com metaplasia de Barrett<sup>(33)</sup> e adenocarcinoma esofágico<sup>(23)</sup>, comparativamente aos controlos. Recentemente um ensaio clínico controlado randomizado feito na Ásia mostrou um aumento da prevalência de esofagite de refluxo após erradicação do *Helicobacter pylori*.<sup>(23)</sup> Este estudo vai contra meta-análises anteriores que mostravam não haver associação com a erradicação do *H. pylori* e o desenvolvimento de novos casos de DRGE em pacientes com dispepsia.<sup>(7,23)</sup> No entanto, o follow-up precoce após erradicação pode ser responsável pela discrepância entre estudos. A erradicação do *H. pylori* não parece exacerbar a doença em doentes com DRGE pelo que doentes com infecção HP e DRGE podem proceder à erradicação da mesma. Esta erradicação encontra-se suportada por vários estudos em doentes que vão iniciar terapêutica com inibidores da bomba de prótons, visto que a infecção HP nestes casos parece estar associada ao aumento do risco de desenvolvimento de patologia gástrica pré-cancerígena, como gastrite atrófica.<sup>(23)</sup>

Outros ensaios clínicos mostraram que a erradicação do *H. pylori* não tem um impacto considerável no desenvolvimento de DRGE nem no agravamento de DRGE pré-existente quando o objectivo do tratamento é a gastrite crónica.<sup>(25)</sup> Uma meta-análise mostrou não haver associação significativa entre a erradicação do *H. pylori* e o desenvolvimento de novos casos de DRGE. No entanto, parece haver um aumento do risco, para cerca do dobro, de desenvolvimento de DRGE em doentes com erradicação eficaz de *H. pylori* comparativamente aos doentes com *H. pylori* persistente, em doentes com Úlcera Péptica (UP).

Três outras revisões sistemáticas concluíram que a incidência de DRGE de novo após erradicação de *H. pylori* aumenta. Estas conclusões foram baseadas no aumento da incidência de DRGE e adenocarcinoma esofágico nos países ocidentais vs a diminuição da prevalência de infecção por *H. pylori* devido a vários factores incluindo aumento das taxas de erradicação, desenvolvimento socioeconómico, entre outros.<sup>(7)</sup>

Um estudo recente baseado na população europeia confirmou que a infecção por *H. pylori* não diminui o risco de DRGE. Com excepção no caso da gastrite atrófica com diminuição do pepsinogénio I, cujo paciente apresentou uma diminuição no risco de desenvolver sintomas de DRGE. No entanto, a prevalência de gastrite atrófica na população em estudo era apenas 1.8%, o que levou os autores a concluir que este achado era menos relevante numa população europeia. Esta situação parece ser diferente para populações em estudo com prevalência mais elevada de gastrite atrófica.<sup>(8)</sup> Existe uma grande heterogeneidade de estudos incluindo aspectos metodológicos, viés de selecção e caracterização da população em estudo. Fischbach e El Serag efectuaram uma meta-análise com apenas quatro estudos para a análise final. Calcularam um risco relativo de 0.46 (95% CI: 0.35-0.60) para doentes com infecção *H. pylori* para desenvolver metaplasia de Barrett. Um estudo prospectivo mais recente dos EUA confirmou esta associação negativa da infecção *H. pylori* e metaplasia de Barrett, em particular com estirpes CagA positivas (OR: 0.36; 95% CI: 0.14–0.90).

Prospectivamente, a influência da gastrite atrófica foi investigada por Anderson et al. na Finlândia. Neste estudo, descreveram a associação negativa entre a infecção *H. pylori* e metaplasia de Barrett e adenocarcinoma esofágico no caso de atrofia das glândulas fundicas e os resultados mostraram que o desenvolvimento de metaplasia de Barrett e adenocarcinoma esofágico é mais frequente em doentes com mucosas gástricas não atróficas.<sup>(8)</sup>

Num case report de 1994, Labenz et al. sugeriu que a erradicação do *Helicobacter pylori* exacerba a doença de refluxo gastroesofágico. No entanto, meta-análises mais recentes não encontraram associação qualitativa ou quantitativa entre as duas situações. Um estudo japonês comparou um grupo controlo com um grupo após terapêutica de erradicação *H. pylori* e os resultados mostraram uma maior incidência de esofagite de refluxo no grupo pós-erradicação. No entanto estes efeitos só foram provados em casos de doença moderada e como complicação passageira. Em doentes mais velhos com complicações como hérnia do hiato ou alterações na função do esfíncter esofágico inferior mostrou-se o aparecimento de gastrite atrófica grave, com secreção ácida extremamente diminuída.<sup>(22)</sup> Por esta razão, a terapêutica de erradicação do *H. pylori* com o objectivo de melhorar a secreção ácida gástrica pode levar ao agravamento da doença em casos de doença de refluxo não erosiva e outras formas de

DRGE.<sup>(5)</sup>

Em 2015, um estudo de investigação randomizado da China sobre o efeito da terapêutica de erradicação nas taxas de cura da esofagite erosiva mostrou não haver diferenças significativas nos sintomas de DRGE ou na taxa de cura da esofagite erosiva entre os doentes *H. pylori* positivos e negativos e entre doentes pós-erradicação e doentes não erradicados. Os resultados deste estudo estão de acordo com as actuais guidelines Maastricht concluindo que a erradicação do *H. pylori* não tem efeitos nos sintomas e não agrava a DRGE pré-existente.<sup>(8)</sup>

### **Manifestações extra-gastroesofágicas da DRGE**

O espectro clínico da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) varia desde indivíduos assintomáticos, à apresentação clássica de azia, pirose e regurgitação, até manifestações extra gastroesofágicas, como: rouquidão, tosse, globus pharyngeus, odinofagia, disfagia e “throat clearing”.

Muitos sintomas otorrinolaringológicos podem ser atribuídos à doença de refluxo gastroesofágico. No entanto, todos estes sintomas podem também ter outras causas que não a DRGE. Como tal, vários estudos mostram que as queixas extra-gastroesofágicas não são a melhor manifestação para estabelecer o diagnóstico de DRGE.<sup>(8,9)</sup> Para além disso, um estudo multicentrico demonstrou que até 75% dos doentes com queixas extra gastroesofágicas podem não manifestar sintomas esofágicos concomitantes.<sup>(9)</sup>

Os sintomas otorrinolaringológicos ocorrem como resultado da extensão superior de conteúdo ácido, processo denominado por refluxo laringofaríngeo.<sup>(8,9,11)</sup> Apesar de comuns, os testes actualmente disponíveis têm pouca sensibilidade diagnóstica para esta vertente, pelo que o diagnóstico de DRGE com manifestações extra gastroesofágicas deve ser de exclusão.<sup>(9)</sup>

A presença de um maior volume de refluxo e exposição esofágica prolongada ao refluxo parece ter um papel importante na tosse crónica induzida pelo refluxo, enquanto a acidez do refluxo parece ser menos relevante.<sup>(11)</sup> Estes achados suportam a evidência de que a maioria dos doentes com tosse crónica tendem a não melhorar com terapêutica de inibição da secreção ácida.<sup>(11,28)</sup>

Vários estudos identificaram o refluxo gastroesofágico como causa ou factor contribuinte no desenvolvimento de patologia laringea e faringea crónica<sup>(13)</sup>. Este grupo de sintomas e sinais foi descrito como doença de refluxo gastroesofágico supraesofágico, DRGE atípica, refluxo laringofaríngeo (RLF) e complicações extraesofágicas da DRGE.

O refluxo laringofaríngeo (RLF) pode ser considerado uma variante extraesofágica da DRGE, pois os sintomas são específicos da laringe e faringe. Ao contrário da variante clássica da DRGE, que se apresenta com pirose e regurgitação, os sintomas do RLF são mais frequentemente tosse crónica, rouquidão, odinofagia e globus pharyngeus. O reconhecimento desta variante extraesofágica da DRGE tem aumentado e um estudo mostrou que 10% de todos os doentes otorrinolaringológicos e cerca de 50% dos doentes com queixas vocais têm diagnóstico de RLF.<sup>(4)</sup> RLF é considerado uma das causas comuns mais importantes de inflamação das vias aéreas superior. A lesão tecidual causada está demonstrada em estudos em animais e humanos. Pode ser causada pela exposição directa ao ácido gástrico, pepsina e bÍlis, assim como mediada por reflexos vagais. Para além do ácido e pepsina, a presença de *H. pylori* pode estar relacionada com os sintomas e sinais de RLF.<sup>(3)</sup>

O *Helicobacter pylori* poderá ter um papel na fisiopatologia da sinusite crónica e outras doenças inflamatórias das vias aéreas e digestivas. DRGE é a patologia esofágica mais comum e os sintomas laríngeos são muito mais frequentes em doentes com DRGE – até 50% dos doentes com queixas laríngeas (como tosse crónica, odinofagia ou rouquidão) tem uma causa gastroesofágica.<sup>(3)</sup> Koufmann definiu DRGE como a causa primária de patologia laríngea e da voz em 62% dos doentes que recorrem à Otorrinolaringologia.<sup>(14)</sup>

Um estudo detectou *H. pylori* por teste de urease positiva em 17.1% dos doentes com rouquidão crónica. Noutro estudo, Jaspersen et al descreveram testes positivos para *Helicobacter pylori* em 36.8% dos doentes com laringite crónica. Para além disso, Tiba M. mostrou positividade para *H. pylori* através do teste da urease em 57% dos doentes com lesões laríngeas benignas. Finalmente, Issing sugeriu que a infecção *H. pylori* poderá ter um papel na etiologia e fisiopatologia de VFML's (vocal fold minimal lesions), como nódulos, pólipos e granulomas, tornando-se importante para o diagnóstico e consequente tratamento destas patologias.<sup>(13)</sup>



Algumas das complicações extraesofágicas mais comuns de DRGE incluem pneumonia de aspiração, asma induzida pelo refluxo, síndrome da tosse crónica induzida pelo refluxo e laringite.<sup>(30)</sup> Asma, tosse crónica induzida pelo refluxo e laringite têm uma correlação directa com DRGE, enquanto as pneumonias de aspiração são normalmente multifactoriais.<sup>(31)</sup> O tratamento mais utilizado é a terapêutica médica com inibidores da bomba de protões (IBP's). Se refractárias à terapêutica médica, os doentes forem incapazes de tomar comprimidos ou se as complicações do RGE piorarem apesar da optimização da terapêutica médica, cirurgia anti-refluxo pode ser considerada. Infelizmente os outcomes e benefícios destas medidas terapêuticas são menos previsíveis do que no caso da GERD clássica, com pirose e esofagite.<sup>(4)</sup>

O estômago humano não produz urease. Como tal, aparecimento de urease no estômago só é possível com a infecção por *H. pylori*.<sup>(12)</sup> Borkowski et al. mostraram que o tratamento de doentes com infecção *H. pylori* com omeprazol e antibioterapia com claritromicina e metronidazol atingiram completa resolução de sintomas e sinais clínicos de doença. Noutro estudo, Jaspersen et al. mostraram uma taxa de erradicação de 85,7% no tratamento da infecção HP e cura da esofagite de refluxo em todos os doentes, apesar da manutenção dos sintomas de laringite comprovada endoscopicamente em 83,3% dos doentes com biópsias positivas para HP e laringite crónica. Assim, estes autores referem a associação da laringite crónica com o refluxo gastroesofágico e não necessariamente com a infecção por *H. pylori*. Uma meta-análise encontrou *H. pylori* na maioria dos doentes com lesões mínimas das cordas vocais (VFML) e DRGE.<sup>(3,7,13)</sup>

## **Conclusão**

A doença de refluxo gastroesofágico continua a ser uma patologia muito prevalente na actualidade. A relação da mesma com *H. pylori* parece ser inversa, como mostram estudos comparativos. Por outro lado, quando coexistem, a erradicação do *H. pylori* parece não estar associada com manifestações de novo de DRGE ou com agravamento ou melhoria da sintomatologia já existente. As manifestações extraesofágicas tornam-se clinicamente mais importantes que os sintomas clássicos por serem frequentes e não responderem à terapêutica com inibidores da bomba de protões. Mais estudos são necessários sobre a abordagem terapêutica destes sintomas. A prevalência do refluxo

laringofaríngeo, mas não gastroesofágico, é elevada sobretudo em doentes *H. pylori* positivos. *H. pylori* encontra-se presente na maior parte dos doentes com DRGE e VFML (nódulos, granulomas, polipos) o que faz com que pareça ter alguma influencia na etiologia, fisiopatologia e consequente tratamento. São necessários outros estudos para avaliar a verdadeira associação entre os sintomas da DRGE e o *H. pylori*.

## Referências bibliográficas

1. Altomare, A., Guarino, M.P.L., Cocca, S., Emerenziani, S., & Cicala, M. (2013). Gastroesophageal reflux disease: Update on inflammation and symptom perception. *World Journal of Gastroenterology*, 19(39), 6523-6528
2. Bor, S., Kitapcioglu, G., & Kasap, E. (2017). Prevalence of Gastroesophageal reflux disease in a country with a high occurrence of *Helicobacter pylori*, 23(3), 525-532.
3. Yilmaz, T., Bajin, M.D., Günaydin, R. Ö., Ozer, S., & Sözen, T. (2014). Laryngopharyngeal reflux and *Helicobacter pylori*. *World Journal of Gastroenterology*, 20(27), 8964-70.
4. Mikami, D. J., & Murayama, K. M. (2015). Physiology and Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Surgical Clinics of North America*, 95(3), 515-525.
5. Kawai, T., Moriyasu, F., & Tsuchida, A. (2016). Key Issues Associated with *Helicobacter pylori* Eradication. *Digestion*, 93(1), 19-23.
6. Zagari, R.M., Romano, M. Ojetti, V., Stockbrugger, R., Gullini, S., Annibale, B., ... Caselli, M. (2015). Guidelines for the management of *Helicobacter Pylori* infection in Italy: The III Working Group Consensus Report 2015. *Digestive and Liver Disease*, 47(11), 903-912.
7. Yaghoobi, M., Farrokhyar, F., Yuan, Y., & Hunt, R. H. (2010). Is there an increased risk of GERD after *Helicobacter pylori* eradication? A meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(5), 1007-1013,1014.
8. Vasapolli, R., Malfertheiner, P., & Kandulski, A. (2016). *Helicobacter pylori* and non-malignant upper gastrointestinal diseases. *Helicobacter*, 21, 30-33.
9. Herbella, F. A. M., Andolfi, C., Vigneswaran, Y., Patti, M.G., & Pinna, B. R. (2016). Importance of esophageal manometry and pH monitoring for the evaluation of otorhinolaryngologic (ENT) manifestations of GERD. A multicenter study. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 20(10), 1673-1678.
10. Patti, M. G. (2015). An Evidence-Based Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease. *JAMA Surgery*, 151(1), 1-6.
11. Herregods, T. V. K., Pauwels, A., Jafari, J., Sifrim, D., bredenoord, A. J., Tack, J., & Smout, A. J. P. M. (2017). Determinants of reflux-induced chronic cough. *Gut* gutjnl-2017-313721.
12. Kyburz, A., & Anne, M. (2017). Molecular Pathogenesis and Signal Transduction by *Helicobacter pylori*, 400, 325-347
13. Tiba, M., Fawaz, S., & Osman, H. (2010). *Helicobacter pylori* and its role in vocal folds' minimal lesions. *Clinical Respiratory Journal*, 4(4), 237-240.
14. Koufman JA. (1991) The otolaryngologic manifestation of gastroesophageal reflux disease

- (GERD). *Laryngoscope*. 101, 1–78.
15. Kurtaran H, Erkmen Uyar M, Kasapoglu B, Turkay C, Yilmaz T, Akcay A, Kanbay M. (2008) Role of *Helicobacter pylori* in pathogenesis of upper respiratory system diseases. *J Natl Med Assoc*. 100, 1224–30.
  16. Rubin J, Benjamin E, Prior A, Lavy J, Ratcliffe P. (2002) The prevalence of *Helicobacter pylori* infection in benign laryngeal disorders. *J Voice*. 16(1), 87–91.
  17. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. (2003) Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope*. 113, 1557–63.
  18. Jaspersen D, Weber R, Diehl KL, Kind M, Arps H, Draf W. (1998) Is chronic laryngitis associated with *Helicobacter pylori*? Results of a prospective study. *Z Gastroenterol*. 36, 369–72.
  19. Metz, D. C., & Kroser, J. A. (1999) *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 28(4), 971-985
  20. Ferreira, C. T., Carvalho, E. De, Sdepanian, V.L., Morais, M. B. De, Vieira, M. C., & Silva, L. R. (2014) Gastroesophageal reflux disease: Exaggerations, evidence and clinical practice. *Jornal de Pediatria*, 90(2), 105-118
  21. Calvet, X. (2015). Diagnosis of *Helicobacter pylori* Infection in the Proton Pump Inhibitor Era. *Gastroenterology Clinics of North America*, 44(3), 507-518.
  22. Kuipers, Ernst J, Lars Lundell, Elly C. Klinkenbert-Knol, Niilo Havu, Henk P. M. Festen, Bengt Liedman, Cornelius B. H. W. Lamers, Jan B. M. J. Jansen, Jan Dakenback, Pleun Snel, F. N. and S. G. M. M. (1996). Atrophic Gastritis and *Helicobacter pylori* Infection in Patients with Reflux Esophagitis Treated with Omeprazole or Fundoplication. *The New England Journal of Medicine*, O F, 1018-1022.
  23. Fox JG, Kuipers EJ. (2011). Long-term proton pump inhibitor administration, HP and gastric cancer: lessons from the gerbil. *Gut*;60, 567–8.
  24. Kuipers, E. J., Nelis, G. F., Klinkenberg-Knol, E. C., Snel, P., Golfain, D., Kolkman, J. J., ... Walan, A. (2004). Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut*, 53(1), 12-20.
  25. Kusters, J. G., Van Vliet, A. H. M., & Kuipers, E. J. (2006). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 19(3), 449-490.
  26. T Noghani, M., Rezaeizadeh, H., Fazljoo, S. M. B., & Keshavarz, M. (2016). Gastrointestinal Headache: a Narrative Review. *Emergency (Tehran, Iran)*, 4(4), 171-183.
  27. Patel, A. K., Mildenhall, N. R., Kim, W., & Carroll, T. L. (2014). Symptom overlap between laryngopharyngeal reflux and glottic insufficiency in vocal fold atrophy patients. *Annals of Otolaryngology, Rhinology and Laryngology*, 123(4), 265-270.
  28. Kahrilas PJ, Howden CW, Hughes N, et al. (2013). Response of chronic cough to acid-suppressive therapy in patients with gastroesophageal reflux disease. *Chest* 143, 605–12.
  29. Groen JN, Smout AJ. (2003). Supra-oesophageal manifestations of gastro-oesophageal reflux disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 15:1339–50.

30. Marshall BJ, Warren JR. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* 1, 1311-1315.
31. Mitchell H, Mégraud F. (2002). Epidemiology and diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 7 Suppl 1, 8-16.
32. Ronkainen J, Agréus L. (2013). Epidemiology of reflux symptoms and GORD. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 27, 325–37.
33. Fischbach LA, Nordenstedt H, Kramer JR, et al. (2012) The association between Barrett's esophagus and *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Helicobacter* 17, 163–75.
34. Morinaka S, Ichimiya M, Nakamura H. (2003). Detection of *Helicobacter pylori* in nasal and maxillary sinus specimens from patients with chronic sinusitis. *Laryngoscope* 113, 1557-1563.
35. Cirak MY, Ozdek A, Yilmaz D, Bayiz U, Samim E, Turet S. (2003) Detection of *Helicobacter pylori* and its CagA gene in tonsil and adenoid tissues by PCR. *Arch Otolaryngology Head Neck Surgery* 129, 1225-1229.
36. Cammarota G, Tursi A, Montalto M, Papa A, Veneto G, Bernaldi S, Boari A, Colizzi V, Fedeli G, Gasbarrini G. (1996) Role of dental plaque in the transmission of *Helicobacter pylori* infection. *Journal of Clinical Gastroenterology* 22: 174-177.
37. Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano. Diseases of the Esophagus. In: *Harrison Principles of Internal Medicine*. Vol.2. 19th edition. New-York. Mc Graw-Hill April 2015. Chapter 347. 1900-1911.
38. John del Valle. Peptic Ulcer Disease and Related Disorders. In: *Harrison Principles of Internal Medicine*. Vol.2. 19th edition. New-York. Mc Graw-Hill April 2015. Chapter 348. 1911-1932.